

Dois irmãos com doença pulmonar micronodular difusa: Qual o seu diagnóstico?

Two siblings with diffuse micronodular lung disease: What is the diagnosis?

Moacyr Starich Guerra Barreto¹, Selma Sias², Adriana Paiva de Mesquita³, Terezinha Micelli Martire⁴, Pedro Augusto Daltro⁵
Coordenadoras: Sandra Mara Amaral⁶, Patrícia Fernandes Barreto Costa⁷

CASO 1

Menina, 6 anos, natural e residente na área rural do Rio de Janeiro apresentando quadro de tosse seca e febre por duas semanas. Inicialmente medicada com sintomáticos, evoluiu com dispneia, sendo levada ao posto de emergência. Realizada radiografia simples de tórax (Figura 1A) e tratada com amoxicilina e eritromicina, sem melhora. Após 7 dias de tratamento, retornou ao hospital, sendo repetido exame radiológico (Figura 1B). O exame físico evidenciava uma criança emagrecida, com palidez cutaneomucosa, moderadamente dispneica. A temperatura axilar era de 37,4° C e a saturação de oxigênio em ar ambiente era 87%. Frequência respiratória (FR) de 56 irpm. O tórax era atípico, com expansão pulmonar preservada, sibilos e estertores difusos. Cicatriz da vacina BCG presente. Presença de hepatomegalia. Exame neurológico normal.

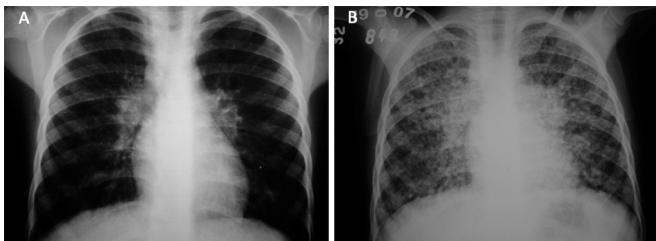


Figura 1. A: Radiografia simples de tórax com aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias. **B:** Radiografia simples de tórax, realizada na reavaliação devido à piora dos sintomas, evidenciando acentuação do aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias e infiltrado micronodular difuso.

As radiografias de tórax evidenciaram inicialmente aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias, evoluindo para um infiltrado micronodular difuso e bilateral (Figuras 1A e 1B).

CASO 2

Menino, 12 anos, com quadro de febre, tosse, dispneia e dor torácica não responsiva ao uso de antibióticos orais, tendo adoecido na mesma ocasião de sua irmã.

Ao exame, se observava leve desconforto respiratório, com FR = 32 irpm, saturação de 97%. Ausculta respiratória com MV bilateralmente presente com estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares.

As radiografias simples de tórax realizadas demonstraram evolução semelhante ao caso 1, com aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias, evoluindo para um infiltrado micronodular difuso e bilateral (Figuras 2A e 2B).

Os pacientes viviam em Nova Friburgo, RJ, e tinham permanecido recentemente numa fazenda em Vale do Rio Preto repleta de aves e morcegos, que ficavam nas proximidades de árvores, onde as crianças brincavam.

Uma vez hospitalizados, realizaram hemograma completo, PPD intradérmico, pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* em três amostras de escarro, sorologia para HIV e dosagem de imunoglobulinas séricas. A paciente do caso 1 também realizou tomografia computadorizada de tórax (Figuras 3A e 3B).

¹ Médico, ex aluno da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

² Professora Adjunta da Universidade Federal Fluminense (UFF).

³ Pneumologista Pediátrica do Hospital Municipal Jesus do Rio de Janeiro.

⁴ Professora Associada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

⁵ Radiologista Pediátrico CDPI/Instituto Nacional da Saúde da Mulher Criança e Adolescente Fernandes Figueira (FIOCRUZ).

⁶ Pediatra. Aposentada. Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁷ Professora de Pneumologia Pediátrica. Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO). Médico do Departamento de Pneumologia, Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:

Patrícia Barreto Costa.

IFF. Av. Rui Barbosa, nº 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22250-020. E-mail: pfbcosta@gmail.com

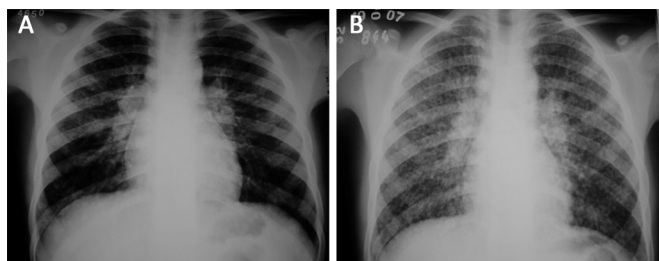


Figura 2. A: Radiografia simples de tórax com aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias e infiltrado reticulonodular. **B:** Radiografia simples de tórax realizada na reavaliação, na qual havia piora dos sintomas, evidenciando acentuação do aumento das regiões hilares sugestivo de adenomegalias e infiltrado micronodular difuso.

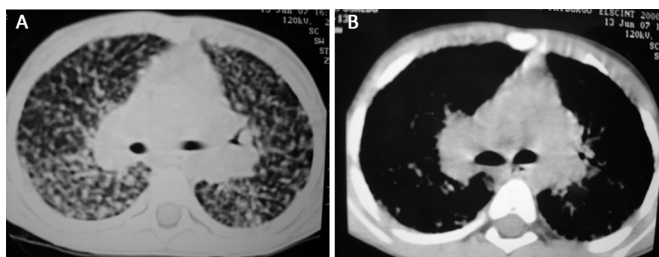


Figura 3. A: Tomografia computadorizada de tórax (caso 1) - Infiltrado micronodular difuso. **B:** Tomografia computadorizada de tórax - janela para mediastino com adenomegalias mediastinais volumosas.

PERGUNTAS:

1) O aspecto micronodular difuso identificado na radiografia de tórax de um paciente pediátrico pode ser observado em que situação?

- (A) Esclerose tuberosa.
- (B) Microlitíase alveolar.
- (C) Histoplasmose.
- (D) Metástase de carcinoma papilar de tireoide.
- (E) Todas as condições acima.

• No Brasil a causa principal de doença micronodular difusa é a tuberculose miliar. Todas as doenças citadas acima podem se manifestar como doença micronodular difusa em pacientes pediátricos. Esse padrão radiológico também pode ser observado em outras micoses, em infecções virais e sarcoidose¹⁻⁴.

• A neoplasia maligna de tireoide em crianças é considerada rara. Dentre estes tumores, os mais comuns são os carcinomas derivados da célula folicular, denominados diferenciados (papilífero, folicular e suas variantes menos agressivas). O tumor medular e os pouco diferenciados (insular, Hürthle, *tall cells*, etc.) correspondem apenas a 5 a 10% do total. Na criança, em geral, os tumores desta glândula são muito mais agressivos e com grande índice de metástases ao diagnóstico⁵.

• A microlitíase alveolar pulmonar é uma doença rara, de evolução crônica, com etiologia e patogênese ainda pouco definidas, que se caracteriza basicamente pela presença de inúmeros pequenos cálculos (denominados calciferitos, calcosferitos ou microlitos) dentro dos espaços aéreos. Em estudo de calcificações lineares subpleurais também foram encontradas em 90% dos pacientes⁶.

2) A presença concomitante de adenomegalia hilar/mediastinal reforça a hipótese diagnóstica de:

- (A) Esclerose tuberosa.
- (B) Microlitíase alveolar.
- (C) Histoplasmose.
- (D) Metástase de carcinoma papilífero de tireoide.
- (E) Todas as respostas anteriores.

• No Brasil a causa principal de adenopatia hilar e mediastinal é a tuberculose. Outras causas são as micoses como a histoplasmose (formas agudas) e a coccidioidomicose; as infecções como mononucleose, varicela-zoster, *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*; sarcoidose/síndrome de Blau; doença de Castleman, reações de hipersensibilidade a drogas; neoplasias como linfoma e leucemias e outras.

• Nos casos de histoplasmose as adenomegalias mediastinais são descritas nas seguintes formas clínico-radiológicas: pulmonar aguda, disseminada grave, cavitária pulmonar, linfadenite mediastinal e granuloma mediastinal.

• Em raros casos, os linfonodos podem atingir grandes dimensões, coalescerem e comprimir estruturas torácicas como traqueia, esôfago, brônquios e grandes vasos. Em casos mais graves, pode ocorrer pericardite com derrame e derrame pleural, podendo evoluir de maneira semelhante à tuberculose com pericardite constritiva^{7,8}.

• A adenomegalia mediastinal na tuberculose pode comprimir extrinsecamente a via aérea do paciente, levando à obstrução ao fluxo aéreo, ou fistulizar para dentro desta, assim desenvolvendo a broncopneumonia e/ou granuloma endobrônquico.

3) Considerando os dados dos pacientes, quais exames deveriam ser solicitados para confirmação diagnóstica?

- (A) Broncoscopia com lavado bronco-alveolar e coloração de *oil red*.
- (B) Biópsia pulmonar com microscopia eletrônica.
- (C) Teste cutâneo específico.
- (D) Imunodifusão radial e cultura.
- (E) Pesquisa de mutação específica.

• A presença de uma doença em dois irmãos fala a favor de uma doença infecciosa ou genética, mas a simultaneidade do quadro em pacientes de faixa etária diferente reforça a hipótese de infecção. Há um dado epidemiológico muito importante na história, que é a permanência em ambiente contaminado com fezes de aves e morcegos, que, sendo ricos em nitrogênio, propiciam o crescimento do *Histoplasma capsulatum*.

• O diagnóstico definitivo de histoplasmose é feito pela demonstração do fungo na histopatologia, citopatologia ou cultura. Após a coloração com hematoxilina-eosina ou prata-metanamina, pode-se observar as formas de leveduras ovoides nos tecidos ou englobadas pelos macrófagos. A cultura pode demorar até seis semanas para mostrar um resultado positivo e, portanto, não é um método de diagnóstico precoce⁹.

- A detecção do antígeno (galactomanana) é um meio rápido, não invasivo e altamente sensível¹⁰. A pesquisa combinada no soro e urina tem uma sensibilidade maior que 80% nos casos de histoplasmose pulmonar aguda e acima de 90% nos casos de histoplasmose disseminada. A sensibilidade aumenta com a gravidade da doença e nos pacientes imunossuprimidos/imunodeficientes. A pesquisa de antígeno pode ser realizada em outros fluidos como lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquidiano, líquido pericárdico, pleural e ascite. Reação cruzada pode ocorrer com blastomicose, peniciliose marneffi, paracoccidiodomicose, blastomicose e mais raramente aspergilose¹⁰.

- A pesquisa de anticorpos por fixação de complemento, imunodifusão radial ou imunoenensaio enzimático é comumente usada para diagnóstico de histoplasmose. A imunodifusão pesquisa duas precipitinas conhecidas como bandas M e H. A banda H está presente em cerca de 25% dos casos e, geralmente, desaparece até 6 meses após a infecção. O ideal é realizar a ID e a FC¹⁰.

- Os anticorpos costumam aparecer após 4-8 semanas após a infecção aguda e os testes podem ser negativos no início do quadro¹⁰. Um aumento de quatro vezes nos títulos na fase de convalescência é um critério diagnóstico. Pacientes imunossuprimidos, especialmente os submetidos a transplantes de órgãos sólidos, podem ter testes negativos¹⁰.

- O valor do PCR é incerto e o teste cutâneo com histoplasmina tem mais valor epidemiológico que diagnóstico¹⁰.

Os pacientes foram submetidos à endoscopia respiratória com lavado broncoalveolar dando saída à material esbranquiçado e espesso com coloração de BAAR negativa, cultura para germes comuns negativa, coloração de *white strain* positiva para *Histoplasma capsulatum* (Figura 4).



Figura 4. Lavado broncoalveolar do caso 1 demonstrando material esbranquiçado e espesso.

A imunodifusão positiva e o exame do lavado broncoalveolar confirmaram o diagnóstico de histoplasmose aguda.

4) Qual das afirmativas está correta em relação à histoplasmose?

- (A) A maioria dos pacientes infectados é assintomática.
- (B) A maioria dos pacientes infectados apresenta um quadro agudo tipo gripal.
- (C) A histoplasmose pode comprometer as suprarrenais, mas não causa insuficiência adrenal.
- (D) A histoplasmose pode acometer o globo ocular, mas não causa endoftalmite.
- (E) A histoplasmose pode comprometer o coração, especialmente o miocárdio.

- A maioria dos pacientes infectados pelo *Histoplasma capsulatum* apresenta infecção latente^{10,11}. Alguns pacientes apresentam um quadro respiratório tipo gripal¹². Os sintomas em geral acontecem após a exposição a inóculo elevado, em pacientes muito idosos ou de tenra idade, nos imunossuprimidos ou quando a espécie é muito virulenta¹⁰.

- Em indivíduos saudáveis, com baixa intensidade à exposição frequente, a infecção cursa de forma assintomática e autolimitada¹³. Muitas vezes, o único dado observado está relacionado a uma soroconversão positiva da reação intradérmica de histoplasmina e reações sorológicas da infecção micótica.

- A histoplasmose pode se disseminar e acometer vários órgãos. Pode causar choque, insuficiência respiratória e de adrenal¹⁰.

- O globo ocular pode ser acometido pelo histoplasma em três diferentes formas: a endoftalmite, o granuloma corioretiniano solitário e a síndrome de histoplasmose ocular presumida. A histoplasmose pode ser uma causa de perda de visão central em pacientes jovens, especialmente em áreas endêmicas¹⁴.

- Endocárdio e pericárdio podem ser comprometidos¹⁰.

5) Sobre o comprometimento mediastinal da histoplasmose, podemos afirmar que:

- (A) Na histoplasmose crônica não se observa adenomegalia exuberante.
- (B) Na adenite mediastinal os gânglios evoluem como na tuberculose com fistulização e calcificação.
- (C) A adenite mediastinal tende a ocorrer em pacientes maiores que 20 anos.
- (D) A maioria dos pacientes com linfadenite mediastinal tende a apresentar sintomas como dor torácica e tosse crônica.
- (E) Não há comprometimento do pericárdio.

- A histoplasmose mediastinal pode ocorrer como adenite, granuloma e mediastinite fibrosante¹⁰.

- A adenite mediastinal em geral ocorre em pacientes menores de 20 anos. A maioria dos pacientes é provavelmente assintomática. Apresenta-se como massa homogênea, constituída por gânglios que não calcificam, nem fistulizam, mas pelo aumento de volume podem comprimir órgãos como esôfago, causar obstrução de vias aéreas e síndrome de veia cava superior⁹.

- Em áreas endêmicas, pode se acompanhar de febre e dor torácica. A dor pode ser intensa e sugestiva de pleurite ou embolia pulmonar⁹.

- Em raros casos, os linfonodos podem atingir grandes dimensões, coalescerem e comprimir estruturas torácicas como traqueia, esôfago, brônquios e grandes vasos⁹.

6) Qual das afirmativas referentes ao granuloma mediastinal da histoplasmose é correta?

- (A) A identificação histológica de lesão granulomatosa é essencial para o diagnóstico.
- (B) Em geral, causa dor torácica e sintomas decorrentes de efeito de massa.
- (C) Diferentemente do que ocorre na tuberculose, os gânglios tendem a se manter isolados, sem coalescência ou fistulização.
- (D) É uma estrutura geralmente envolvida por uma cápsula espessa.
- (E) Em pacientes pré-escolares, pode comprimir a traqueia e a veia cava superior.

- O granuloma mediastinal da histoplasmose é uma massa heterogênea de gânglios linfáticos mediastinais que sofreram processo de necrose, envolvida por uma cápsula fina. É um diagnóstico macroscópico. Sua localização, em geral, é paratraqueal ou subcarinal. A maioria dos casos é assintomática^{9,10}.

- Em crianças jovens (2-5 anos), pode comprimir a traqueia e a veia cava superior⁹.

- Como acontece na tuberculose, no granuloma mediastinal da histoplasmose, os gânglios coalescem, sofrem necrose e podem calcificar e fistulizar para órgãos próximos como esôfago, vias aéreas ou através de trajetos cirúrgicos como o da mediastinoscopia⁹.

7) Uma das complicações da histoplasmose é a mediastinite fibrosante. O principal sinal/sintoma desta condição clínica é:

- (A) Dispneia.
- (B) Dor torácica tipo pleurítica.
- (C) Hemoptise.
- (D) Edema de região cervical.
- (E) Sibilância perene.

- A mediastinite fibrosante é uma complicação da histoplasmose devido a um processo fibrótico exuberante. Pode ter outras etiologias. O sintoma mais comum são as hemoptises recorrentes.

8) Em relação à mediastinite fibrosante, pode-se afirmar que:

- (A) Atinge crianças bem jovens como pré-escolares.
- (B) Causa amputação pulmonar, em geral do pulmão esquerdo.
- (C) Pode causar síndrome de veia cava superior e infarto pulmonar.
- (D) Tem evolução rápida e causa sintomas agudos.
- (E) É uma complicação frequente da histoplasmose.

- Em geral, a mediastinite fibrosante (MF) é uma massa densa e homogênea de tecido fibrótico que causa fusão dos tecidos adjacentes e obstrui vasos e vias aéreas. É rara em crianças menores de 10 anos e se apresenta mais frequentemente em pacientes de 20-30 anos de idade.

- As manifestações clínicas decorrem do aprisionamento e obstrução das estruturas adjacentes.

- A mediastinite fibrosante é uma complicação da histoplasmose devido a um processo fibrótico exuberante. Pode ter outras etiologias. O sintoma mais comum são as hemoptises recorrentes¹⁰.

- A apresentação típica da MF é a autoamputação pulmonar, principalmente à direita, devido à oclusão da artéria pulmonar. Pode também comprimir e causar a síndrome da veia cava superior⁹.

- Muitas vezes, uma oclusão significativa e até mesmo completa pode não causar sintomas, levando à suposição de uma evolução lenta. Entretanto, quando os sintomas aparecem podem fazê-lo de forma aguda⁹.

- É uma complicação infrequente da histoplasmose, porém em áreas endêmicas pode atingir uma prevalência significativa⁹.

9) Na histoplasmose disseminada os órgãos mais acometidos são:

- (A) A pele e o fígado.
- (B) O trato gastrointestinal e as adrenais.
- (C) O baço e a medula óssea.
- (D) O sistema nervoso e o fígado.
- (E) A pele e a medula óssea.

- A disseminação hematogênica ocorre durante a fase aguda como na tuberculose, mas é raramente diagnosticada clinicamente¹⁰.

- É mais comum nos imunossuprimidos, nas crianças de baixa idade e nos idosos^{10,12}.

- É importante investigar imunodeficiência¹⁰.

- Os órgãos mais acometidos são o fígado, o baço, a medula óssea e o trato gastrointestinal¹⁰.

- Pode acometer também a pele, o sistema nervoso e as adrenais¹⁰.

- O comprometimento pulmonar se traduz por infiltrado reticulonodular difuso, intersticial ou miliar¹⁰.

- Pode levar ao choque e à insuficiência de suprarrenal¹⁰.

10) Em relação ao tratamento da histoplasmose na infância, é correto:

- (A) Uma vez feito diagnóstico, sempre tratar.
- (B) Na forma pulmonar crônica, a anfotericina é a droga de escolha.
- (C) As diferentes formas de apresentação da histoplasmose requerem estratégia terapêutica diferenciada.
- (D) Os derivados imidazólicos devem ser escolha para a mediastinite fibrosante.

(E) O histoplasma apresenta resistência natural ao cetoconazol.

- A histoplasmose pulmonar é classificada como uma doença autolimitada, com poucas repercussões clínicas graves, na maioria das vezes. A terapêutica varia de acordo com o grau de gravidade da doença, bem como do estado imunológico do hospedeiro¹⁵.

- A observação clínica sem tratamento antifúngico, com regressão espontânea dos sintomas e cura clínica, ocorre na maioria dos acometidos¹⁶.

- Nas formas em que se faz necessário tratamento medicamentoso, os derivados imidazólicos são as drogas preconizadas. O *histoplasma* se mostra sensível a diversos antifúngicos como cetoconazol, itraconazol, fluconazol e anfotericina B¹⁰.

- Os casos de histoplasmose pulmonar primária ou com reexposição, que apresentem hipoxemia ou que necessitem de suporte ventilatório, devem receber anfotericina B até a melhora, associados ao itraconazol por via oral pelo menos até 12 semanas.

- Na forma pulmonar crônica, o itraconazol também é a droga de escolha, mas por um tempo mais prolongado (durante 1 a 2 anos).

Evolução:

A menina, que apresentou um quadro mais grave, com insuficiência respiratória, necessitou de oxigenoterapia por 7 dias e recebeu tratamento com anfotericina B intravenosa por 21 dias. Após estabilização do quadro, sem febre e melhora na ausculta do aparelho respiratório, e com estado geral satisfatório, a menina recebeu alta, para acompanhamento ambulatorial em uso de itraconazol oral até completar 12 semanas de tratamento. A paciente compareceu a duas consultas. Na ocasião da internação feito contato com a Secretaria de Saúde de Nova Friburgo para informar sobre os diagnósticos e recomendar a visita ao local de contaminação. Seu irmão foi tratado ambulatorialmente com itraconazol.

Ambos os pacientes compareceram somente a duas consultas de revisão e, após término do tratamento, apesar da orientação da equipe sobre a necessidade de acompanhamento, não mais compareceram às consultas marcadas.

Em 2012, cinco anos após o tratamento, foi possível localizar os pacientes por meio de busca epidemiológica ativa. Na ocasião foi identificado que a paciente do sexo feminino (caso 1) possuía sintomas respiratórios como dispneia aos pequenos esforços e tosse. O irmão (caso 2), em contrapartida, era assintomático.

A radiografia do menino era normal e na menina a tomografia de tórax evidenciou micronódulos calcificados difusamente, com linfonodos calcificados pré-traqueal direito, infracariniais e hilares bilateralmente (Figuras 5A e 5B).

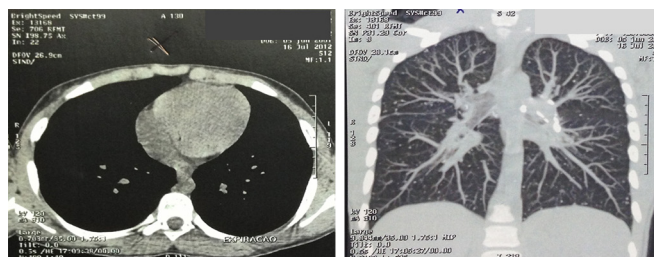


Figura 5A e B. Tomografia de tórax do caso 1, demonstrando micronódulos calcificados difusamente.

REFERÊNCIAS

1. Andreu J, Mauleón S, Pallisa E, Majó J, Martínez-Rodríguez M, Cáceres J. Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2002;31(5):189-97.
2. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest*. 2006;129(3):805-15.
3. Furqan M, Butler J. Miliary pattern on chest radiography: TB or not TB? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):108.
4. Sharma BB. Miliary nodules on chest radiographs: A diagnostic dilemma. *Lung India*. 2015;32(5):518-20.
5. Cardoso AA, Pianovski MAD, França SN, Pereira RM, Boguszewski M, Sandrini R, et al. Câncer de tireóide na infância e adolescência: Relato de 15 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(6):835-41.
6. Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH, Schuhmacher Neto R, Alves GR, Marchiori E, et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med*. 2016;112:10-7.
7. Kabangila R, Semvua K, Rambau P, Jackson K, Mshana SE, Jaka H, et al. Pulmonary histoplasmosis presenting as chronic productive cough, fever, and massive unilateral consolidation in a 15-year-old immunocompetent boy: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:374.
8. Marchiori E, Gonçalves CM, Escussato DL, Teixeira KIS, Rodrigues R, Barreto MM, et al. Microlitíase alveolar pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em 10 pacientes. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):552-7.
9. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(5):729-45.
10. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):207-27.
11. Fischer GB, Mocelin H, Severo CB, Oliveira Fde M, Xavier MO, Severo LC. Histoplasmosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(4):172-7.
12. Kleiman MB. Histoplasmosis. In: Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 2807-32.
13. Aidé MA. Capítulo 4: histoplasmose. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1145-51. 2009.
14. Moorthy RS. Histoplasmosis. In: Yanoff M, Duker J, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 729-32.
15. Santos JWA, Michel GT, Lazzarotto M, Figaro JK, Spilmann D, Homrich GK. Histoplasmose pulmonar cavitária crônica. *J Bras Pneumol*. 2009;35(11):1161-4.
16. Unis G, Pêgas KL, Severo LC. Histoplasmoma pulmonar no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(1):11-4.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45(7):807-25.

Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias - Volume 2. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.

Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. Respirology. 2012;17(6):913-26.

Dylewski J. Acute pulmonary histoplasmosis. CMAJ. 2011;183(14):E1090.

Hage CA, Wheat LJ. Diagnosis of pulmonary histoplasmosis using antigen detection in the bronchoalveolar lavage. Expert Rev Resp Med. 2010;4(4):427-9.

Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmose. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(2):192-8.